

**FLUNITRAZEPAM UND LORMETAZEPAM
IM VERGLEICH**

**ELEKTROENZEPHALOGRAPHISCHE VIGILANZ –
BESTIMMUNG NACH GABE VON FLUNITRAZEPAM**

Michael Speth

1980

Buch der Christlichen Psychiatrie der Universität zu Göttingen

(Göttingen, Prof. Dr. F. Haller)

Abteilung Anatomie

(Göttingen, Prof. Dr. A. Eberhard)

1842/43

Psychiatrisches Klinik der Universität zu Göttingen

(Göttingen, Prof. Dr. H. Hagen)

Abteilung der Psychiatrischen Heilanstalt zu Göttingen

1844 - 1845

(Göttingen, Prof. Dr. G. Hagen)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

ELECTRONIC TEXT OF THE INTERNET ARCHIVE

RECHENUNG SACHGEHÖRE VON FÜRSTEN ZEITUNG

1844/45

Auf Empfehlung der Fakultät der Universität zu Göttingen

veröffentlicht von der Universitätsbibliothek zu Göttingen

der Universitätsbibliothek zu Göttingen

Vorgelegt von

Michael Smith

1845

München

1845

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

Abteilung Anästhesie

(Leiter: Prof. Dr. A. Doenicke)

und der

Psychiatrischen Klinik der Universität München

(Direktor: Prof. Dr. H. Hippus)

Abteilung für Psychiatrische Neuropsychiologie und

EEG - Diagnostik

(Leiter: Prof. Dr. J. Kugler)

FLUNITRAZEPAM UND LORMETAZEPAM IM VERGLEICH

ELEKTROENZEPHALOGRAPHISCHE VIGILANZ -

BESTIMMUNG NACH GABE VON FLUNITRAZEPAM

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael Speth

aus

München

1978

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der Mündlichen Prüfung: 18. 12. 1980



INHALT

	Seite
I. Einleitung	1
II. Kulturelle Grundlagen	2
1. Philosophie	3
2. Ethik	4
III. Kulturelle Unterschiede	5
1. Gesellschaftliche Strukturen	6
2. Wirtschaftssysteme	7
3. Kommunikation	8
4. Werte und Normen	9
5. Religion und Spiritualität	10
IV. Kulturelle Identität	11
1. Selbstverständnis	12
2. Identitätskonzepte	13
3. Identitätsentwicklung	14
4. Identitätsmanagement	15
V. Kulturelle Kompetenz	16
1. Definition	17
2. Entwicklung	18
3. Messung	19
4. Förderung	20
VI. Kulturelle Globalisierung	21

gewidmet meiner Frau Marion

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Problem	1
II. Material	2
1. Pharmaka	2
2. Probanden	4
III. Methode	7
1. Experimentelles Design	7
2. Versuchsaufbau	7
3. Versuchsablauf	11
4. Auswertung	14
5. Statistische Auswertung	17
IV. Ergebnisse	21
1. 0,5 mg Flunitrazepam	21
2. 1,0 mg Flunitrazepam	35
3. 2,0 mg Flunitrazepam	43
4. Vergleichende Betrachtung von Flunitrazepam und Lormetazepam	53
V. Diskussion	61
VI. Zusammenfassung	65
VII. Literaturverzeichnis	67

I. PROBLEM

Wie andere Benzodiazepin-Derivate zeichnet sich Flunitrazepam durch anxiolytische, antikonvulsive, muskelrelaxierende und zentral dämpfende Wirkung aus. In Tierversuchen und klinischen Tests wurde festgestellt, daß die sedativen und hypnotischen Effekte stärker ausgeprägt waren als bei anderen Vertretern der Benzodiazepine (1) (10). Flunitrazepam ruft keine Analgesie hervor. Herz, Kreislauf und Atmung sollen nur gering beeinflußt werden (1) (30). Darüberhinaus wurde vielfach eine anteriograde Amnesie beobachtet (1) (3).

Y. Gustin (8) registrierte nach intravenöser Gabe einen raschen Schlafeintritt nach ein bis drei Minuten, wobei die maximale Wirkung nach 5 Minuten erreicht wird.

Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit bestand in der weiteren elektroenzephalographischen Prüfung von Flunitrazepam in drei verschiedenen Dosen bei intravenöser Gabe. Im Rahmen einer Doppelblindstudie mit Lormetazepam, einem neuen stark hypnotisch wirksamen Benzodiazepinderivat, wurde das EEG über vier Stunden aufgezeichnet und daraus die Schlaftiefe quantitativ ermittelt.

Über die Ergebnisse nach gleichen Dosen Lormetazepam wird in einer anderen Dissertation (Woeller, 1978) berichtet. Weitere Resultate der Studie, wie z.B. Blutgasanalyse, psychologische Tests, werden in anderen Arbeiten veröffentlicht werden.

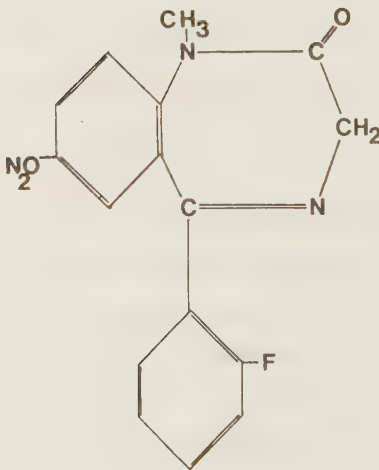
II. MATERIAL

1. Pharmaka

Flunitrazepam: (Handelsname Rohypnol^R) ist ein Abkömmling aus der Benzodiazepinreihe und enthält als Wirkstoff:

5 - (o - Fluorphenyl) - 1,3 - dihydro - 1 methyl -
7 - nitro - 2 H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on .

FLUNITRAZEPAM (ROHYPNOL)



Es besitzt die bekannten Benzodiazepinwirkungen (anxiolytisch, antikonvulsiv, muskelrelaxierend und zentral dämpfend). Diese Effekte werden schon in Dosen erreicht, die weit von den toxischen entfernt sind. Auf molekularer Basis ist Flunitrazepam das bisher wirksamste Benzodiazepin (10).

Durch die rasch eintretende hypnotische Wirkung ist es für die Behandlung von Schlafstörungen, für Prämedikationszwecke und besonders intravenös zur Narkoseeinleitung geeignet.

Der Metabolismus von Flunitrazepam folgt beim Menschen den für die 7 - Nitrogruppe bekannten Wegen. Im wesentlichen sind dies:

- Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe
- Desmethylierung am N₁ - Atom
- Hydroxylierung in Stellung 3

Dominierender Metabolit im menschlichen Urin ist das 7 - Amino-Derivat. Flunitrazepam selbst wird nur in Spuren im Urin ausgeschieden.

Der Konzentrationsverlauf im Plasma zeigt, daß Flunitrazepam im Zeitabschnitt zwischen 1 und 8 Stunden nach der Medikation in Konzentrationen von 10 - 20 ng/ml Plasma vorherrscht. Die Konzentration der pharmakologisch aktiven Amino- und Desmethylmetaboliten zeigt zwischen der 4. und 24. Stunde ein Plateau. Diese haben aber nach Einzelgabe von Flunitrazepam keinen wesentlichen Anteil an der pharmakologischen Wirkung. Die Elimination des unveränderten Flunitrazepams aus dem Plasma erfolgt mit einer Halbwertszeit von ca. 19 Stunden. Die Halbwertszeit der Metaboliten beträgt bis zu 31 Stunden. Im genannten Konzentrationsbereich sind 80 % des Flunitrazepams an die Proteine im Plasma gebunden. Per os wird das Pharmakon zu 95 % der verabreichten Dosis, also praktisch vollständig resorbiert. 94 % der verabreichten Dosis wurden in den Ausscheidungen wiedergefunden, 10 % davon in den Faeces, der Rest im Urin (33)

Lormetazepam: Siehe Dissertation Woeller

2. Probanden

Es stellten sich 36 gesunde männliche Versuchspersonen freiwillig zur Verfügung. Folgende Kriterien wurden zur Auswahl der Probanden angewandt:

- Alter: 19 - 45 Jahre
- Gewicht: 50 - 100 kg
- EEG: ohne Zeichen einer potentiell erhöhten Anfallsbereitschaft
- EKG: Innerhalb der Norm
- keine pathologischen Laborbefunde
- keine pathologischen klinischen Befunde
- ~~keine~~ Psychose
- keine schwerwiegende Organerkrankungen (auch nicht mehr bestehende)
- keine akute oder chronische schwerwiegende Nierenfunktionsstörung
- keine Akut-Behandlung mit Psycho-Pharmaka (Analgetika, Antipsychotika, Tranquilizer, Stimulantien) und akute Drogenabhängigkeit. Das Behandlungsende sollte mindestens 2 Wochen zurückliegen
- freiwillige Teilnahme

GRUPPE 1 0,5 mg/ 70 kg Körpergewicht

Proband	Alter	Gewicht	Bes. anamn. Befunde
1. K.S.	24 (J)	83 (kg)	Rhinitis, Raucher
2. G.K.	22	72	
3. K.A.	22	82	
4. V.O.	36	68	
5. R.M.	22	76	Raucher
6. P.S.	28	70	Rhinitis, Raucher
7. S.M.	22	100	
8. L.S.	19	64	Raucher
9. G.G.	19	77	Angina, Heuschnupfen
10. H.R.	30	67	
11. V.D.	20	76	Pharyngitis
12. M.B.	36	77	Raucher

Ø	25	76	5 Raucher, 3 Rhinitis
---	----	----	-----------------------

GRUPPE 2 1,0 mg/ 70 kg Körpergewicht

Proband	Alter	Gewicht	Bes. anamn. Befunde
1. S.M.	30	65	Raucher
2. F.W.	27	64	Raucher, unklare cerebr.
3. M.E.	22	70	Rhinitis Störung
4. M. D.	22	73	Rhinitis
5. K. H.	24	74	
6. M.H.	19	65	
7. G.B.	28	70	
8. N.K.	24	86	Raucher
9. B.M.	21	63	Raucher
10. R.R.	22	74	
11. G.J.	30	62	
12. K.V.	22	83	Raucher

Ø	24	71	5 Raucher, 2 Rhinitis
---	----	----	-----------------------

III. METHODE

1. Experimentelles Design

Die Prüfung erfolgte cross-over nach dem Doppelblind-Verfahren, d.h. weder der Proband noch der injizierende Anästhesist waren darüber informiert, in welcher Reihenfolge und Dosis die Substanzen verabreicht wurden. Ein anderer Anästhesist bereitete die Injektionsspritze vor und verklebte sie so, daß die Lösung nicht identifizierbar war.

Anhand des Randomisierungsplans wurden die 36 Probanden 3 unabhängigen Gruppen mit $n = 12$ zugeordnet. Jeder der Probanden erhielt in zufälliger Reihenfolge im Abstand von mindestens zwei Wochen je eine gleich große Dosis Flunitrazepam bzw. Lormetazepam. Die jeweilige Höhe der Dosierung war abhängig von der Gruppenzuordnung der Versuchsperson.

Folgende Dosen wurden intravenös verabreicht (60 Sekunden Injektionszeit):

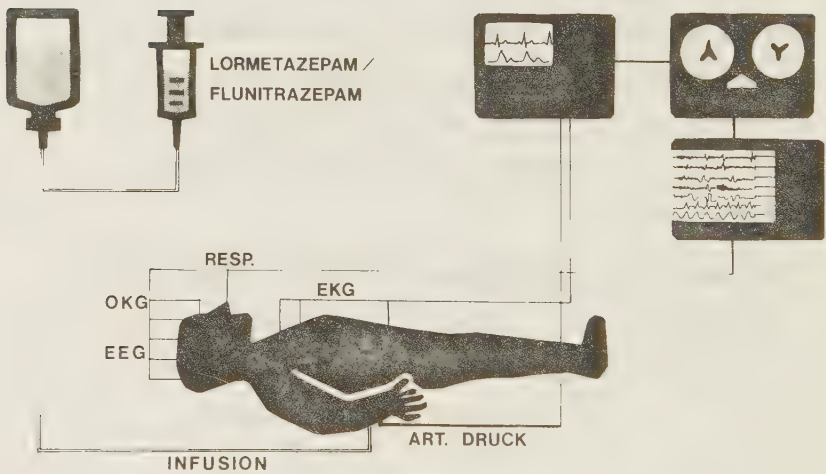
0,5 mg/ 70 kg Körpergewicht
1,0 mg/ 70 kg Körpergewicht
2,0 mg/ 70 kg Körpergewicht

2. Versuchsaufbau: (Abb. 1)

Allgemeines: Die Versuche fanden in der Zeit von Juli bis Dezember 1977 in einem leicht abgedunkelten Raum bei Zimmertemperatur (ca. 21°C) statt und wurden immer zur gleichen Tageszeit (morgens) begonnen. Abgesehen von unvermeidbaren Geräuschen durch Aufzeichnungsgeräte und durch Blutentnahmen während des Versuchs herrschte im Versuchsraum Ruhe. Die Lagerung der Probanden erfolgte

Abbildung 1

VERSUCHS—AUFBAU



auf einer schaumgummi-gepolsterten Liege mit Nackenstütze. Zur Vermeidung von Kältereizen wurden die Versuchspersonen mit Decken versehen. Die Probanden sollten während des Versuchs entspannt auf dem Rücken liegen.

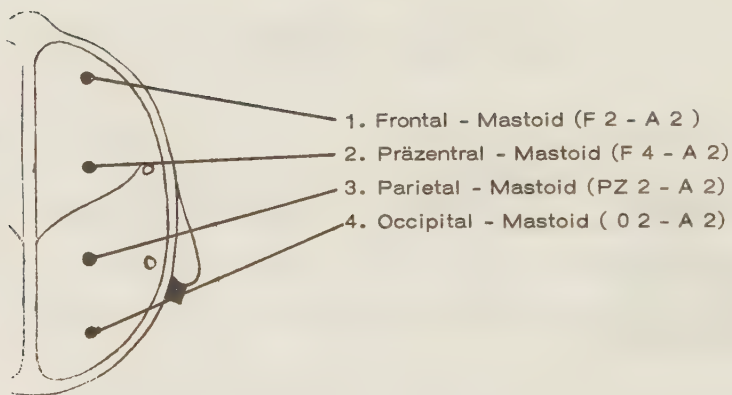
Folgende Meßparameter wurden fortlaufend aufgezeichnet:

- EEG (4-kanälig)
- Okulogramm
- EKG
- Arterieller Blutdruck
- Atemfrequenz

Dazu diente ein 8 - Kanal - Schreiber der Marke "Accutrace" von Beckman Instruments. Zwecks späterer Computer-Auswertung wurden alle Meßwerte von einem "Ampex"-Gerät auf Magnetbändern gespeichert (1 Band pro Versuch). Während des Versuchs wurden auf einem "Hellige" - Monitor die Arterienpulscurve und eine EKG - Ableitung abgebildet. Gleichzeitig wurde über "Hellige" - Digitalanzeigergeräte die Herzfrequenz und der arterielle Mitteldruck permanent angezeigt.

Zur Injektion der Testsubstanz wurde am rechten Unterarm ein venöser Zugang gelegt, der über die ganze Versuchsdauer bei langsam fließender Elektrolytinfusion offengehalten wurde.

EEG: Auf der rechten Kopfhälfte des Probanden wurden 5 Kollodium-Elektroden (Beckman) zur bipolaren EEG-Ableitung angeklebt:



Okulogramm: Zwei weitere Klebeelektroden nahe den lateralen Augenwinkeln dienten zur Ableitung der Augenbewegungen.

EKG: Mithilfe von 2 Einmalelektroden an den Oberarmen wurde die Extremitätenableitung I dargestellt.

Arterieller Blutdruck: Ein in die rechte A. radialis nahe des Handgelenks eingebrachter "Abbocath" - Katheter war über ein Infusionssystem mit einem Stetham - Druckwandler verbunden. Dieser war an den Monitor angeschlossen, wo die arterielle Pulskurve schließlich sichtbar gemacht wurde. Die exakten Druckwerte wurden vom Digital-anzeigergerät berechnet.

Atemfrequenz: Hierzu wurde ein Thermoelement vor einer Nasenöffnung fixiert.

3. Versuchsablauf (Abb. 2)

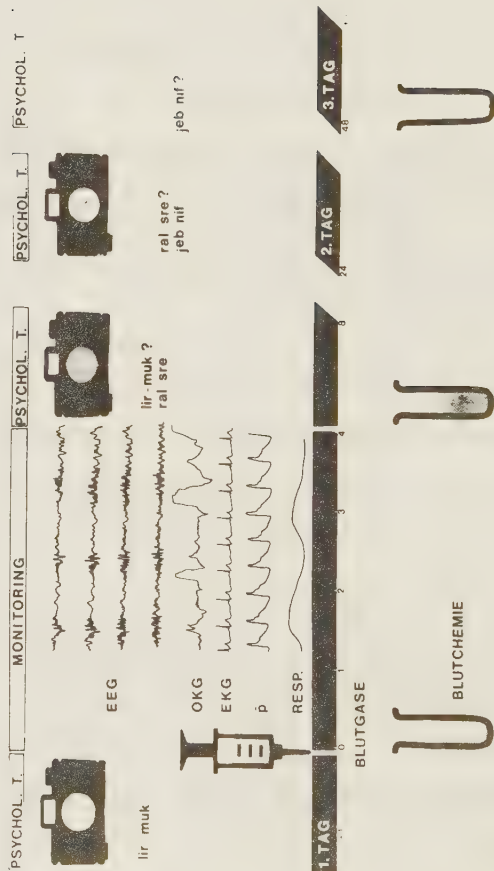
Die kontinuierliche Aufzeichnung der Meßparameter wurde regelmäßig 4 Minuten vor der Injektion begonnen. Die Injektion der Testsubstanz betrug konstant 60 Sekunden, wobei das Ende der Injektion als Zeitpunkt 0 für die Registrierung gewählt wurde. Vier Stunden post injectionem wurden die Probanden geweckt, unabhängig davon, ob sie im Verlauf des Versuchs schon wach geworden waren oder nicht.

Es stellte sich aber heraus, daß die zur Speicherung der Meßwerte benötigten Magnetbänder nur über drei Stunden Laufzeit verfügten. Aus diesem Grunde mußte die Aufzeichnung mehrmals unterbrochen werden, ohne dabei die Probanden

Abbildung 2

VERSUCHSABLAUF

(LORMETAZEPAM - FLUNITRAZEPAM)



zu wecken. Es ergaben sich daraus bei allen Versuchen folgende Aufzeichnungsepochen:

- von - 5 Min. bis 2 Std. 00 Min.
- von 2 Std. 15 Min. bis 2 Std. 30 Min.
- von 2 Std. 45 Min. bis 3 Std. 00 Min.
- von 3 Std. 20 Min. bis 3 Std. 30 Min.
- von 3 Std. 50 Min. bis 4 Std. 02 Min.

Blutgasanalyse: Zu folgenden Zeiten erfolgten Blutentnahmen: - 10 Min., - 5 Min., 1 Min., 3 Min., 5 Min., 7 Min., 10 Min., 15 Min., 30 Min., 45 Min., 60 Min.;

Blutchemische Analyse: Abnahme der Proben 4 Min. vor der Injektion und unmittelbar nach dem Wecken der Probanden (4 Std.), sowie am 3. Tag.

Psychologische Testreihe: Vor Beginn der EEG-Ableitung, unmittelbar nach ihrem Abschluß, wie auch am Morgen des nächsten und übernächsten Tages wurden neurologische und psychiatrische Elementarbefunde erhoben, Protokollbögen über das subjektive Befinden angefertigt und psychologische Testreihen durchgeführt (Silbenlernen und -erinnern, Photographieren und -erinnern). Letzteres sollte dazu dienen, anteriore Amnesien genau zu erfassen.

Weitere Beobachtung der Probanden: Da bei früheren Versuchen mit Flunitrazepam manchmal Verhaltensstörungen der Probanden vorkamen, die noch in die Zeit der anterograden Amnesie fielen, wurden Versuchspersonen mit vermuteter starker Sedation nach Rücksprache mit den leitenden Ärzten vom Ende des Versuchs bis zum nächsten Morgen permanent beobachtet.

4. Auswertung

EEG: Die Auswertung der EEG-Ableitungen erfolgte visuell in 40-Sekunden-Epochen, wobei das Schlafstadium je nach Verlauf der EEG-Kurvenzüge bestimmt wurde. Anschließend wurde aus den ermittelten Werten für jeden Probanden eine Schlaftiefenverlaufskurve (Vigilosomnogramm) erstellt. Für jede Dosisgruppe wurden die Mittelwerte aus den individuellen Schlafstadien errechnet und zusammen mit der Standardabweichung ein Mittelwerts-Vigilosomnogramm angefertigt.

Die Einteilung der Schlafstadien erfolgte nach dem bewährten Schema von Prof. Kugler (siehe Tabelle) (9), (23), (24), (27).

A 0	: Normaler Wachzustand
A 1 - 2	: Schläfrigkeit, Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit vermindert
B 0 - 2	: Einschlaf- und Ausschlafstadien
C 0 - 2	: Leichter Schlaf
D 0 - 2	: Mittlerer Schlaf und chirurgische Narkosestadien
E	: Narkotischer Tiefschlaf

Okulogramm: Die raschen (RAB) und die langsamen (LAB) Augenbewegungen wurden nach ihrer Häufigkeit in jeder 40-Sekunden-Epoche dargestellt. Traten sie während einer ganzen Epoche auf (100 %), so wurde dies ausgedrückt durch die Indexzahl 10, waren keine feststellbar (0 %), so ergab dies die Indexzahl 0. Die dazwischen liegenden Werte wurden analog bestimmt (11), (31).

Tab. I: Vergleichende Übersicht der Studienbezeichnungen.

Rechtschulden	Dement und Kleitmann	Loomis	Roth	Gibbs	Verhalten	Kugler	EEG-Wellenmuster führendes Kennzeichen	Reaktion
W	I	A	1	very slight sleep	Wachheit verringerte Vigilanz Hypovigilanz	A ₁ A ₂	α okz., Normvariante α -Diffusion α niedrig, spärlich, langsam δ niedrig	Vis. Blockade- Reaktion (VBR) VBR verringert VBR paradox
		B	2a 2b 2c			B ₁ B ₂ B ₃	δ niedrig α vereinzelt δ niedrig bis mittelhoch δ mittelhoch, α spärlich	VBR fehlt niedrige Vertex- Wellen hohe Vertex- Wellen
	II	C	3	ligh sleep	leichter Schlaf	C ₁ C ₂ C ₃	δ hoch 30% d. Zeit, δ hoch 50% d. Zeit, δ hoch, langsam kontinuierlich	K-Komplexe
	III	D	4	moderately deep sleep	mittlerer Schlaf	D ₁ D ₂ D ₃	δ bis 30% d. Zeit δ bis 50% d. Zeit δ bis 80% d. Zeit	breite K-Komplexe δ-Aktivation
	IV	E	5	very deep sleep	tiefer Schlaf	E	δ kontinuierlich	keine
	V	REM	0	early morn. sleep	rasche Augen- bewegungs- Perioden	B REM	periodisch, langsame Gruppen, flache Strecken	keine
REM								z. T. keine (B) z. T. Vertex- Wellen

NON-REM

Graphisch wurden die Augenbewegungen in einer Zeichnung zusammen mit den Vigilosomnogrammen abgebildet.

Daneben wurden für jede Dosisgruppe die Mittelwerte ermittelt.

Rasche Augenbewegungen treten während des Wachzustands häufig auf und sind Ausdruck der motorischen Aktivität.

Je ausgeprägter die Schläfrigkeit eintritt, desto stärker werden die raschen Augenbewegungen reduziert. Bis zum EEG-Stadium B 1 verhalten sich die langsamen Augenbewegungen reziprok, bei Überschreiten von B 1 nehmen rasche und langsame Augenbewegungen gleichsinnig ab.

Graphoelemente: Besondere Graphoelemente im EEG wie Vertex-Wellen, K-Komplexe, Sigma-Spindeln, Rho-Serien und Theta-Wellen-Gruppen wurden je 40-Sekunden-Epoche addiert. Schließlich wurden für jede Dosisgruppe die Mittelwerte berechnet und graphisch dargestellt.

Die Grapho-Elemente haben im physiologischen Schlaf folgende Bedeutung:

- | | |
|----------------|---|
| Vertex-Wellen: | Sie sind negativ steile Wellen und treten in den Schlafstadien B 1 bis B 2 in der Parietalregion mit einem umschriebenen elektrischen Feld um den Vertex auf. |
| K - Komplexe: | Bilaterale hohe langsame Wellen mit steilem Anstieg, deren absteigender Schenkel bisweilen von raschen Wellen überlagert ist. Sie treten hauptsächlich im leichten Schlaf auf und sind oft Reaktion auf äußere Reize (Weckreize). |

Sigma - Spindeln: Sie bestehen aus Serien von Wellen mit einer Frequenz über 12/s und treten überwiegend in C - Stadien auf. Sie sind Ausdruck von Schlafneigung.

Rho - Serien: Sie bestehen aus Serien von niedrigen, positiven, raschen, steilen Wellen über der Occipital-region. Sie treten in den Stadien B 1 bis B 2 auf, aber auch in den meisten anderen Stadien.

Theta-Wellen-Gruppe: Sie bestehen aus bilateralen, rel. regelmäßigen 7 - 5/s.-Wellen und treten zumeist bei Vigilanzschwankungen vor Eintritt leichten Schlags auf.

5. Statistische Auswertung

Aus den Vigilosomnogrammen aller 12 Probanden einer Dosisgruppe wurden die Mittelwerte sowie die Standardabweichung nach den folgenden Formeln berechnet:

$$\begin{aligned} \text{Mittelwert: } \bar{x}_i &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \\ \text{Standardabweichung: } s &= \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \end{aligned}$$

Außerdem wurden für jede Gruppe die Mittelwerte der Indices der Augenbewegungen und der Graphoelemente berechnet.

Um zu prüfen, ob ein signifikanter Unterschied in der Wirkung der beiden der Doppelblindstudie unterzogenen Pharmaka auf die Vigilanz besteht, wurde jede Dosisgruppe von Flunitrazepam mit der entsprechenden Dosisgruppe von Lormetazepam verglichen. Dazu diente die

Einfache Varianzanalyse:

Mit der einfachen Varianzanalyse wird getestet, ob die beobachteten Differenzen der Mittelwerte von mehreren aufbereiteten Klassen (K) zufallsbedingt oder auf tatsächliche Unterschiede zurückzuführen sind. Es wird davon ausgegangen, daß sich jede einzelne Klasse aus mehreren Beobachtungen (n_i) zusammensetzt (die Anzahl der Beobachtungen der jeweiligen Stichproben kann gleich oder verschieden sein). Es ist die Nullhypothese zu testen, die besagt, daß die Mittelwerte aller beobachteten Klassen gleich sind.

1. Mittelwert der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$\bar{X}_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}}{n_i} \quad (i = 1, 2, 3, \dots, k)$$

2. Standardabweichung der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$S_i = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}^2 - n_i \cdot \bar{X}_i^2}{n_i - 1}}$$

3. Summe der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$\text{sum}_i = \sum_{j=1}^{n_i} X_{ij}$$

4. Gesamtquadratsumme

$$SS_{\text{total}} = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} \right)^2}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

5. Quadratsumme zwischen den Mittelwerten der Klassen

$$SS_{\text{zwischen}} = \sum_{i=1}^k \frac{\left(\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} \right)^2}{n_i} - \frac{\left(\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} \right)^2}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

6. Fehlerquadratsumme = Quadratsumme innerhalb

der Klassen

$$SS_{\text{innerhalb}} = SS_{\text{total}} - SS_{\text{zwischen}}$$

7. Anzahl der Freiheitsgrade von SS_{zwischen}

$$df_1 = k - 1$$

8. Anzahl der Freiheitsgrade von SS innerhalb •

$$df_2 = \sum_{i=1}^k n_i - 1$$

9. Gesamtheit der Freiheitsgrade

$$df_3 = df_1 + df_2 = \sum_{i=1}^k n_i - 1$$

10. Durchschnittsquadrat zwischen den Klassen

$$MS_{\text{zwischen}} = \frac{SS_{\text{zwischen}}}{df_1}$$

11. Durchschnittsquadrat innerhalb der Klassen

$$MS_{\text{innerhalb}} = \frac{SS_{\text{innerhalb}}}{df_2}$$

12. F - Wert

$$F = \frac{MS_{\text{zwischen}}}{MS_{\text{innerhalb}}}$$

Die Berechnungen wurden mit dem Tischrechner "Hewlett & Packard" "HP 95" durchgeführt.

IV. ERGEBNISSE

1. 0,5 mg/ 70 kg Körpergewicht Flunitrazepam iv.

Mittelwertvigilosomnogramm mit Standardabweichung (Abb. 3)

Nach einem dem Wachzustand entsprechenden Ausgangsverhalten von A 0 mit nur angedeuteten Vigilanzänderungen zu A 1 beginnt bereits während der Injektion ein Abfall in tiefere Vigilanzstadien. Nach 2 Minuten wird das B 1 - Stadium überschritten und erreicht mit geringfügigen Schwankungen nach 28 Minuten die maximale Schlaftiefe von C 0 . Im folgenden Verlauf bis zur 120. Minute nach Injektion bewegt sich die mittlere Vigilanz konstant zwischen B 0 und B 2. In den letzten zwei Stunden stellt sich Schläfrigkeit (Stadien A 1 bis A 2) ein.

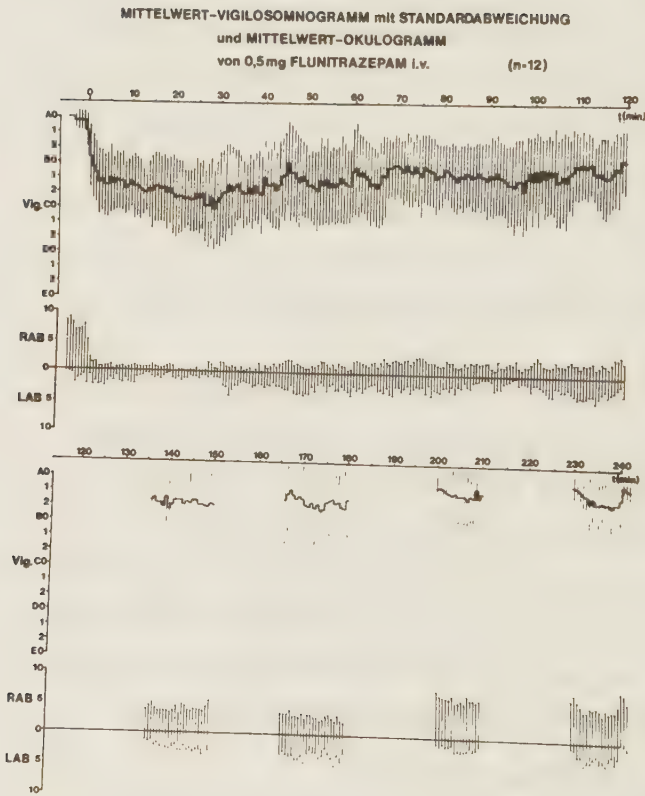
Bemerkenswert ist weiterhin, daß die Streuung der Mittelwerte (Standardabweichung) relativ groß ist. Sie beträgt zeitweise mehr als 3 Schlafstadien und ist Ausdruck der individuell variierenden Wirkung des Pharmakons.

In der 45. und 60. Minute zeigen die Mittelwerte jeweils eine kurze und schnelle Abnahme der Schlaftiefe. Möglicherweise kam dies durch unvermeidbare Weckreize bei den zum selben Zeitpunkt erfolgten Blutentnahmen zustande.

Mittelwertokulogramm (Abb. 3)

Entsprechend den im Vigilosomnogramm bestehenden tieferen Schlafstadien kommt es zu einer stärkeren Reduktion der raschen Augenbewegungen in den ersten 60 Minuten nach Injektion. In den späteren Epochen erscheinen die Indexwerte den Ausgangswerten weitgehend angeglichen. Die langsamen

Abbildung 3:



Augenbewegungen verhalten sich in gewissen Bereichen reziprok zu den raschen Augenbewegungen, nehmen beim Überschreiten des EEG-Stadiums B 1 aber wieder ab.

Graphoelemente: (Abb. 4)

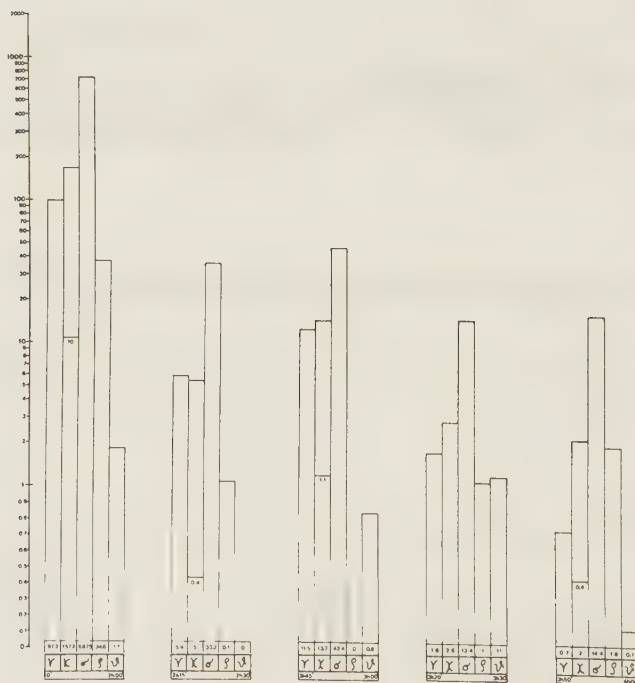
Die Verteilungsprofile zeigen einen relativ großen Anteil von Sigma-Spindeln, Vertex-Wellen, und K-Komplexen, wobei die Sigma-Spindeln im Vergleich zu den anderen Graphoelementen immer die höchsten Werte erreichen. Diese aktivierende Eigenschaft von Flunitrazepam für rasche Aktivitäten (Sigma-Spindeln) kann als Ausdruck der starken Schlafneigung gesehen werden.

Graphoelemente 0,5 mg/ 70 kg KG Flunitrazepam

	γ	K	δ	ρ	α
0' - 2 h	97,2	157,2	687,5	34,6	1,7
2 h15' - 30'	5,4	5,0	33,2	0,1	0
2 h45' - 3 h	11,5	13,2	42,4	0	0,8
3 h20' - 30'	1,6	2,6	13,4	1,0	1,1
3 h50' - 4 h	0,7	2,0	14,4	1,8	0,1
0 - 4 h	116,4	180,0 (11,9W)	790,9	37,5	3,7

Abbildung 4:

MITTLERE INDEXWERTE der GRAPHOELEMENTE
von FLUNITRAZEPAM 0,5 mg / 70kg KG (n=12)



EEG - Verlauf: Versuch 5 B, Schm. K., vom 19. 11. 77
0, 5 mg/70 kg KG FLUNITRAZEPAM (Abb. 5)

Ausgangsverhalten: Spindelige 10 - 11/s - Tätigkeit,
30 - 45 Mikrovolt.

Eine Minute nach Injektionsende höhere 10 - 11/s - Tätigkeit, regelmäßige 5 - 6/s - Tätigkeit vorne.

2 1/2 Min. nach Injektionsende rasche Tätigkeit und 6/s - Serien.

4 Minuten nach Injektionsende spindelige, rasche Tätigkeit, einzelne unregelmäßige K-Komplexe. Unterlagerte 3 - 4/s - Wellen.

Abbildung 5:

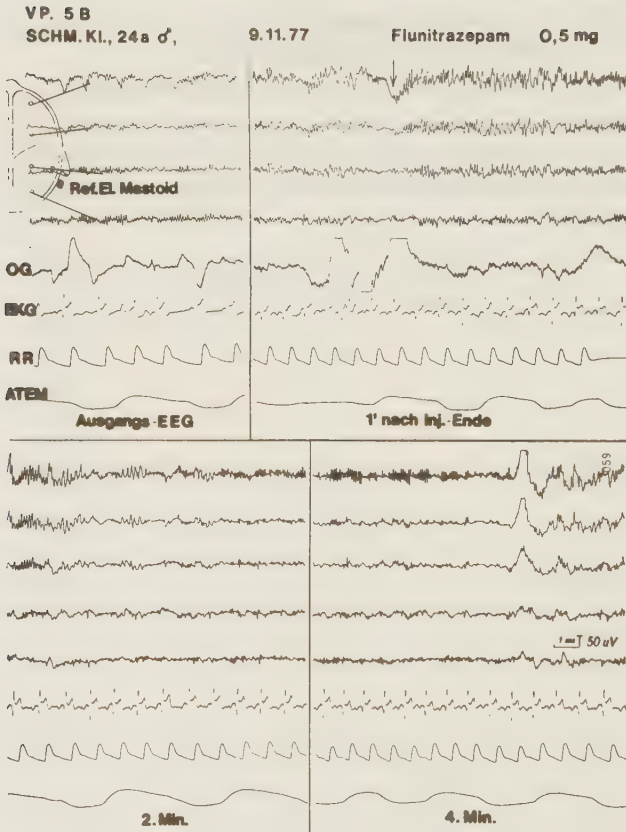


Abbildung 6 (Fortsetzung von Abb. 5)

6. bis 18. Minute: Wechselnde, rasche Tätigkeit, zeitweilig unterlagerte 1 - 2/s - Serien.

Abbildung 6:

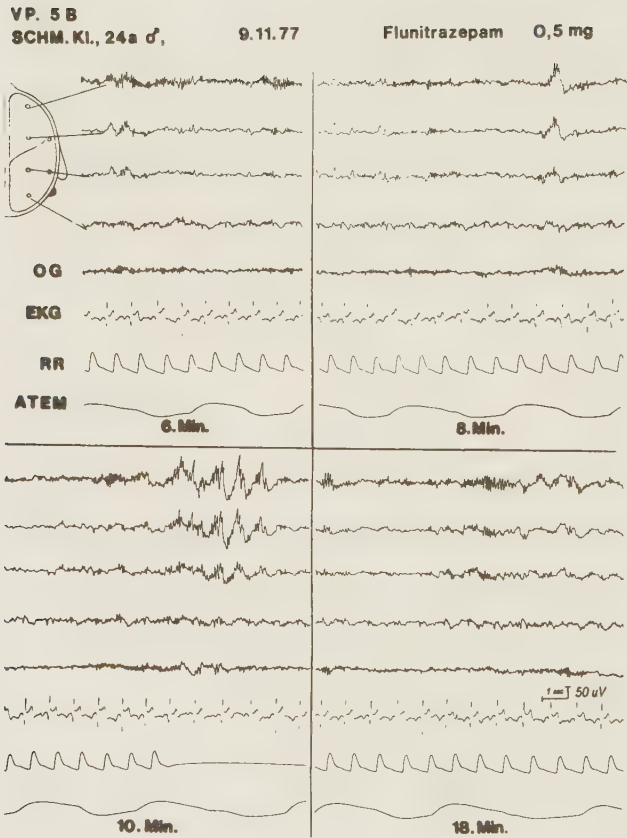


Abbildung 7 (Fortsetzung von Abb. 6)

29. bis 58. Minute zeitweilig bilaterale 1 - 2/s - Tätigkeit, hohe, unregelmäßige K-Komplexe. Anhaltend überlagernd rasche Tätigkeit,.

Abbildung 7

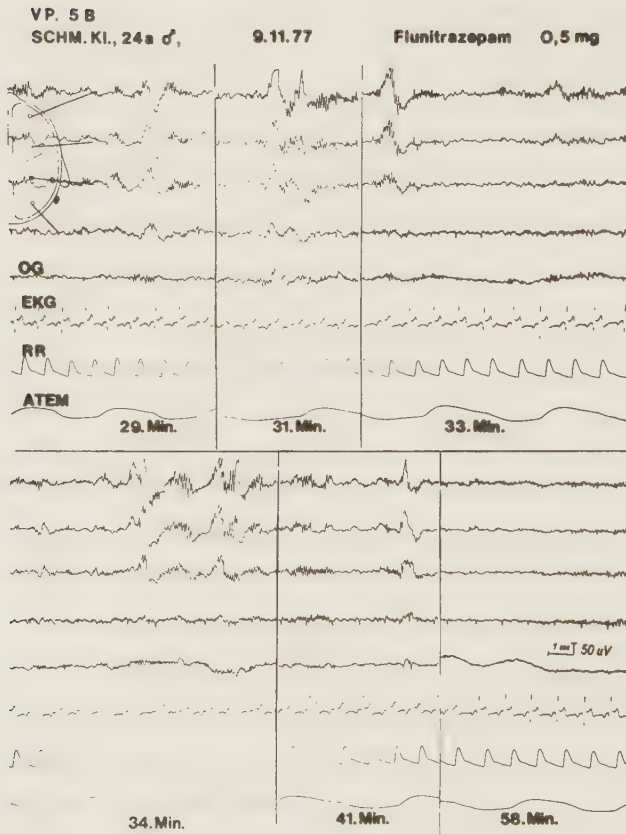


Abbildung 8 (Fortsetzung von Abb. 7)

90. bis 120. Minute zeitweilig Rückkehr zum Ausgangsverhalten, zeitweise unterlagerte 3 - 4/s - Wellen.

2 Stunden 54 bis 2 Stunden 59 Minuten niedrige, langsame Tätigkeit, zeitweilig 2 - 4 / s - Tätigkeit und Vertexwellen.

Abbildung 8

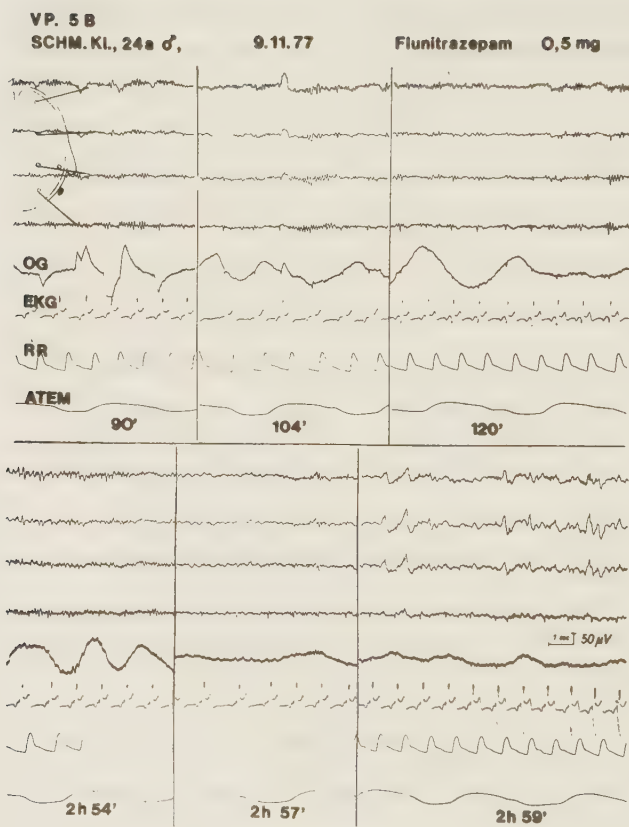
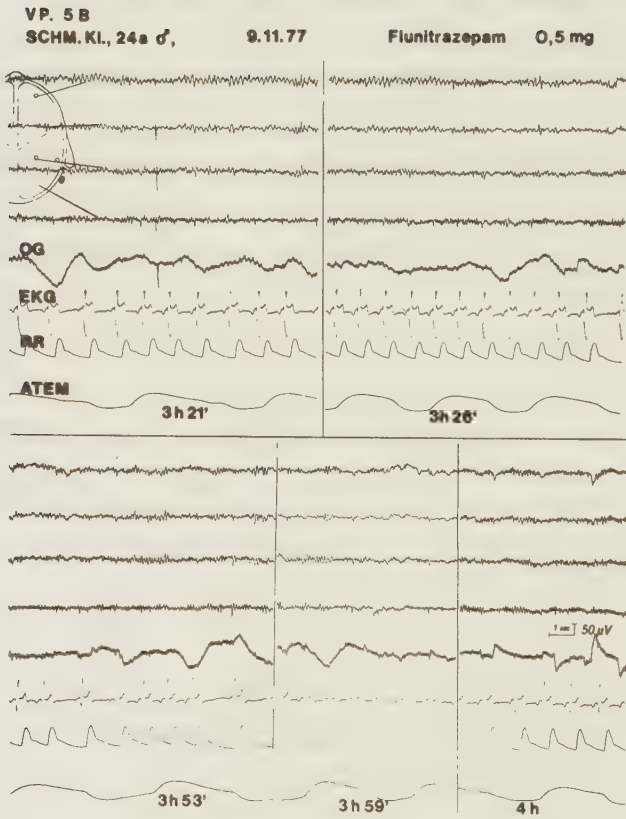


Abbildung 9 (Fortsetzung Abb. 8)

3 Stunden 21 bis 3 Stunden 26 Minuten: Längere, regelmäßige 6 /s - Strecken vorne.

3 Stunden 53 bis 54 Minuten zeitweilig Rückkehr zum Ausgangsverhalten.

Abbildung 9



2. 1,0 mg / 70 kg Körpergewicht Flunitrazepam iv.

Mittelwertvigilosomnogramm mit Standardabweichung (Abb. 10)

Nach einem Ausgangsverhalten um A 0 zeigt sich nach Injektion von 1 mg ein rascher Abfall in tiefere Vigilanzstadien.

Bereits nach 1 Minute wird im Mittel Stadium B 2 erreicht.

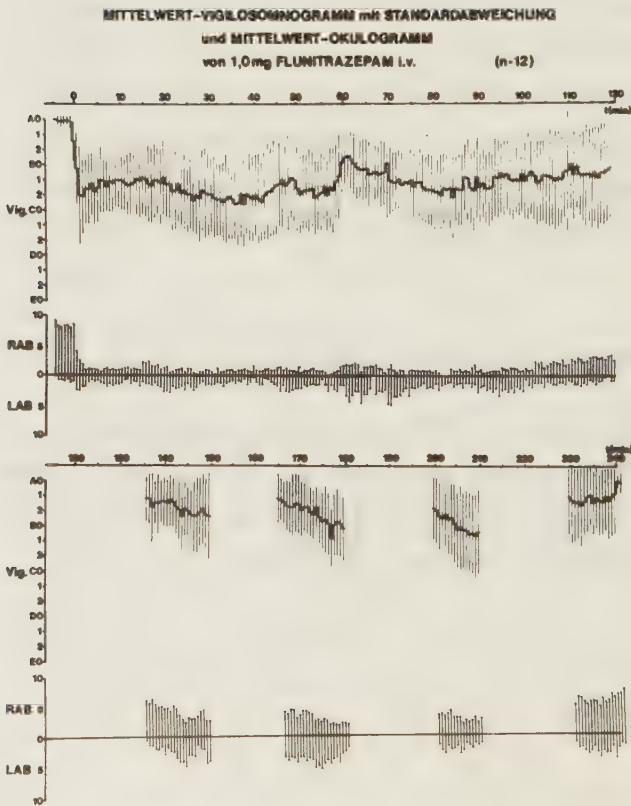
Anschließend bewegt sich die Vigilanz zwischen B 0 und B 2, ab der 135. Minute herrscht Schläfrigkeit vor, die meist um Stadium A 2 pendelt.

Die Streuung ist auch bei 1,0 mg erheblich. Im Vergleich zur 0,5 mg - Dosis ist der schnellere Wirkungseintritt bemerkenswert. Ansonsten zeigt die Schlaftiefe keine wesentlichen Unterschiede gegenüber der niedrigeren Dosis.

Mittelwert-Okulogramm (Abb. 10)

Es zeigt sich hier unmittelbar nach der Injektion eine Abnahme der raschen Augenbewegungen. Das Ausreten von langsamen Augenbewegungen ist gering. Auch hier waren die Veränderungen analog der 0,5 mg - Dosis.

Abbildung 10



Graphoelemente (Abb. 11)

Das eindeutige Überwiegen der Absolutwerte für die Sigma-Spindeln steht im Vordergrund. Die Verteilungskurven behalten ihre Charakteristik bei, d.h. Vertex-Wellen und K-Komplexe erreichen ebenfalls hohe Werte, werden aber von den Sigma-Spindeln deutlich übertroffen.

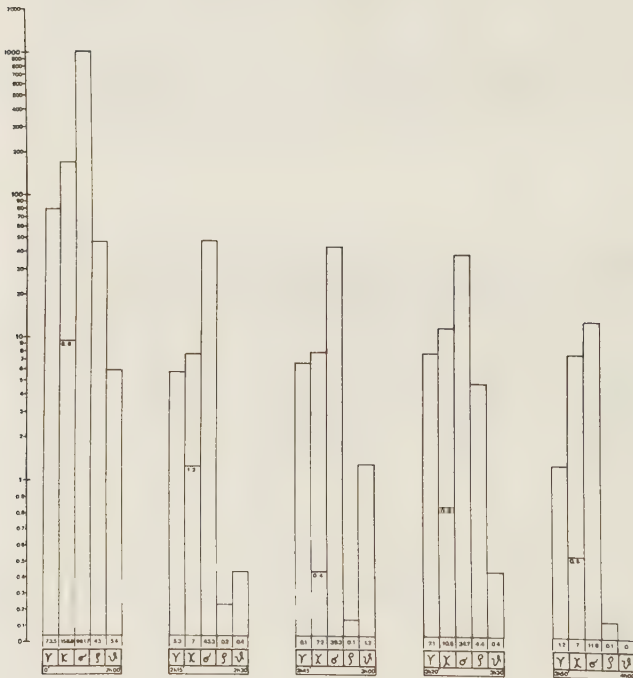
Im Vergleich zur 0,5 mg - Dosis sind die Absolutwerte der Graphoelemente meistens höher (Ausnahme Epoche 2 Std. 45 Min. bis 3 Std. 00 Min.).

Graphoelemente 1,0 mg / 70 kg KG Flunitrazepam

	γ	K	δ	ρ	ω
0 ¹ - 2 h	73,5	158,8	961,7	43,0	5,4
2 h 15' - 30'	5,3	7,0	43,3	0,2	0,4
2 h 45' - 3 h	6,1	7,2	39,3	0,1	1,2
3 h 20' - 30'	7,1	10,6	34,7	4,4	0,4
3 h 50' - 4 h	1,2	7,0	11,8	0,1	0
0 - 4 h	93,2	190,6 (11,8W)	1090,8	47,8 47,8	7,4

Abbildung 11

**MITTLERE INDEXWERTE der GRAPHOELEMENTE
von FLUNITRAZEPAM 1,0mg / 70kg KG (n=12)**



EEG -Verlauf: Versuch 21 A, Me. Be., vom 6. 9. 1977
1,0 mg/ 70 kg KG FLUNITRAZEPAM

Abbildung 12

Im Ausgangsverhalten regelmäßige, spindelige Alpha-Tätigkeit. In den ersten Minuten post injectionem rasche Zunahme von spindeliger Delta-Tätigkeit mit unterlagerten langsamen Wellen und im späteren Verlauf auch hohe unregelmäßige langsame Tätigkeit.

Abbildung 12

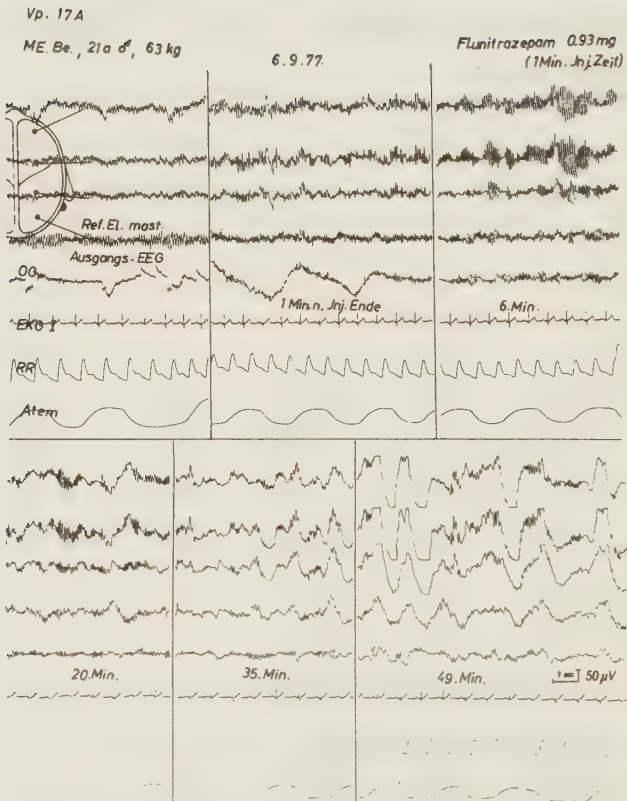
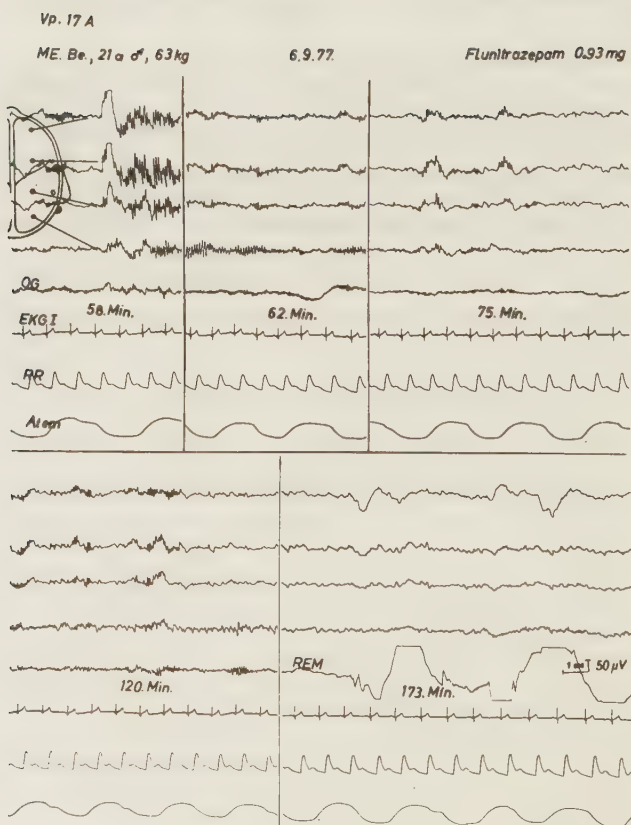


Abbildung 13 (Fortsetzung von Abb. 12)

In der Zeitspanne von circa 58 Minuten periodischer Wechsel von zeitweiliger spindeliger rascher Tätigkeit und einzelnen hohen langsamen Wellen. Zeitweise weitgehender Angleich an das Ausgangsverhalten. Episodischer Fortbestand von niedriger langsamer Tätigkeit, die von raschen Wellen überlagert wird.

Bis zur 173. Minute kein dauerhafter Angleich an das Ausgangsverhalten. Weiterhin bestehen Begleitzeichen des Stadiums reduzierter Vigilanz, zeitweilig auch Serien von langsamen Bulbusbewegungen und raschen Augenbewegungen (REM-Perioden). Diese unterscheiden sich aber von den raschen Augenbewegungen des Wachzustandes und dürfen mit diesen nicht völlig gleichgesetzt werden.

Abbildung 13



3. 2,0 mg/ 70 kg Körpergewicht Flunitrazepam iv.

Mittelwertvigilosomnogramm mit Standardabweichung (Abb. 14)

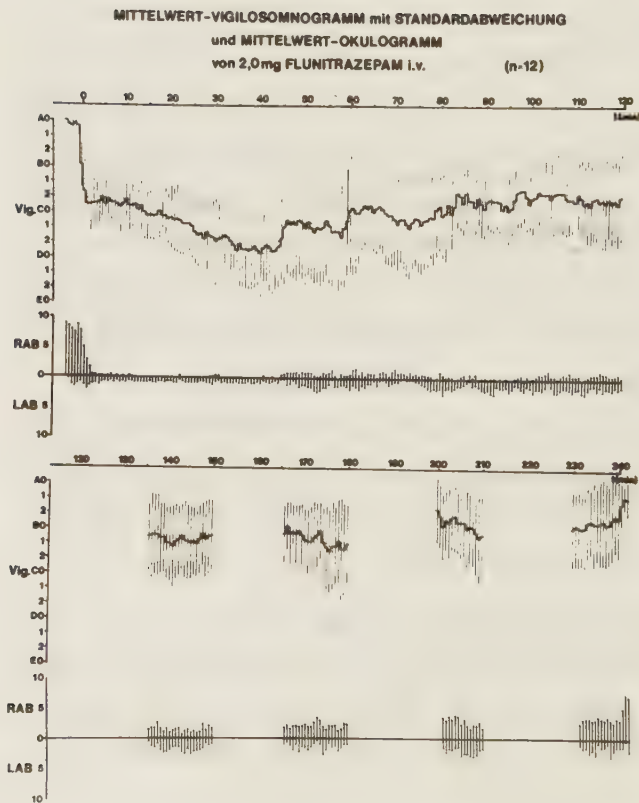
Im Ausgangszustand bestehen nur geringe Schwankungen um das Wachstadium A 0. Bereits vor Ende der Injektionszeit wird das Einschlafstadium B 0 erreicht, nach 1 Minute sinkt die Vigilanz unter B 2. Bis zur 40. Minute zeigt sich ein langsamer Abfall mit Eintritt in mittlere Schlafstadien, wobei das mittlere Maximum dem Stadium D 0 nahekommmt. Ab der 40. Minute nimmt die Schlafneigung ab, allerdings nähert sich die Vigilanz nur sehr langsam den Stadien der Schläfrigkeit (A 2). Selbst nach der Weckreaktion in der 240. Minute kommt es nicht zur Rückkehr ins Ausgangsverhalten (A 0), was auf den noch präsenten sedierenden Effekt von Flunitrazepam hinweist. Gegenüber den niedrigeren Dosen zeigt sich eine stärkere und länger anhaltende Wirkung entsprechend tieferer Schläfrigkeit im EEG, auch besteht in der Initialphase nach der Injektion ein rascherer Eintritt der Schläfrigkeitsstadien. Die Standardabweichung zeigt bis zur 20. Minute eine etwas kleinere Streuung als die niedrigeren Dosen (bis zu 2 Schlafstadien Standardabweichung).

Mittelwert-Okulogramm (Abb. 14)

Nach Injektion kommt es zu einer starken Reduktion der raschen Augenbewegungen, die Häufigkeit der langsamen Augenbewegungen ist ebenfalls gering und verhält sich gleichsinnig zu den raschen. (Stadium B 1 wurde überschritten).

Die Abnahme der Augenbewegungen war bei 2,0 mg größer als bei den geringeren Dosen und war auch in der zweiten Versuchshälfte ausgeprägter.

Abbildung 14



Graphoelemente: (Abb. 15)

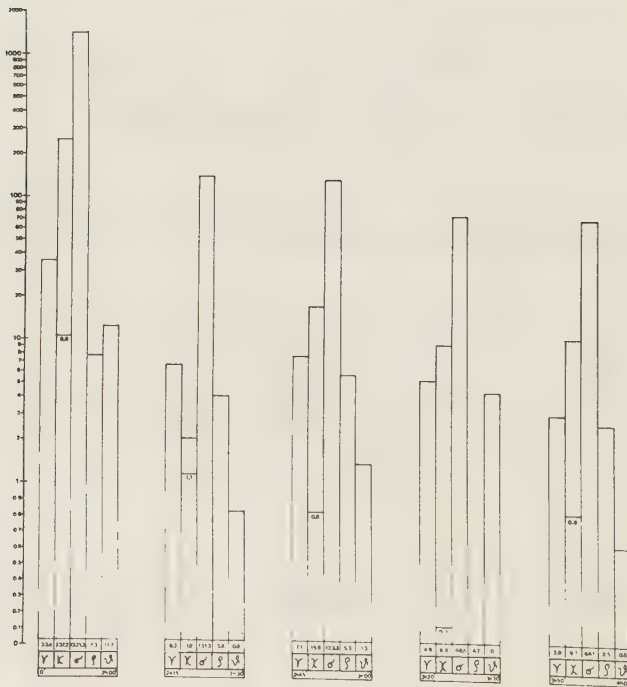
Die Verteilungsprofile der Graphoelemente sind den niedrigeren Dosen ähnlich. Die Absolutwerte der Sigma-Spindeln erreichen aber stets höhere Werte, während die K-Komplexe eine Tendenz zu niedrigeren Werten zeigten. Somit ist bei 2,0 mg Flunitrazepam die Differenz zwischen Sigma-Spindeln und K-Komplexen größer als bei 0,5 mg und 1,0 mg. Dies ist Ausdruck des sedierenden Effekts sowie der Aktivierung rascher Tätigkeit durch Flunitrazepam.

Graphoelemente 2,0 mg / 70 kg KG Flunitrazepam

	V	K	S	P	A
0' - 2 h	33,4	237,2	1331,3	7,3	11,7
2 h15' -30'	6,3	1,9	131,3	3,8	0,8
2 h45' -3 h	7,1	15,9	123,3	5,3	1,3
3 h20' -30'	4,9	8,8	68,5	4,2	0
3 h50' -4 h	2,9	9,7	64,1	2,5	0,6
0 - 4 h	54,6	273,5 (12,5W)	1718,5	23,1	14,4

Abbildung 15

**MITTLERE INDEXWERTE der GRAPHOELEMENTE
von FLUNITRAZEPAM 2,0mg / 70kg KG (n=12)**



EEG - Verlauf: Versuch 24 B, De.Pe., vom 13. 10. 77
2,0 mg/ 70 kg KG Flunitrazepam

Abbildung 16:

Normales Ausgangsverhalten mit spindeliger Alpha-
Tätigkeit. Nach Injektionsende unterlagerte langsame Tätig-
keit und zunehmend höhere rasche Tätigkeit.

Abbildung 16

Vp. 24 B
DE. Pe., 24 ad, 72 kg
13.10.77. Flunitrazepam 2,0 mg
(1 Min Jnj. Zeit)

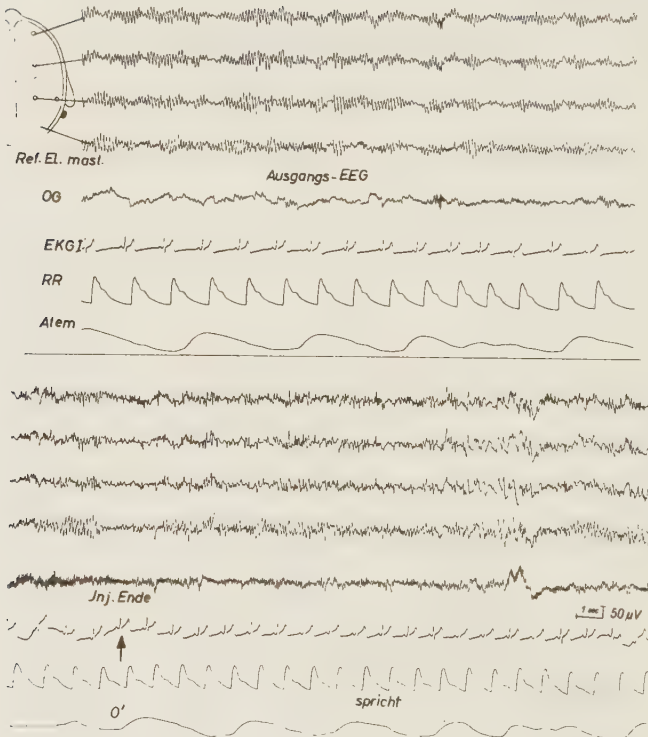


Abbildung 17 (Fortsetzung von Abb. 16)

Von den ersten Minuten bis zur 27. Minute nach Injektion zeitweilig bilaterale Serien von unterlagerten langsamen Wellen und lange spindelige Serien von rascher Tätigkeit.

Abbildung 17

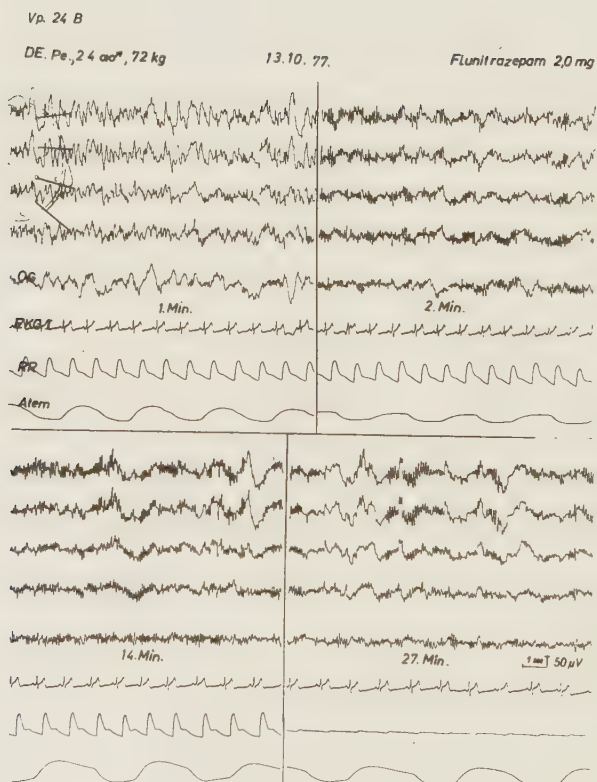


Abbildung 18 (Fortsetzung von Abb. 17)

Von der 118. Minute periodischer Bestand von langsamer Tätigkeit mit überlagenden langen Spindeln von unregelmäßiger rascher Tätigkeit.

Abbildung 18



4. Vergleichende Betrachtung von FLUNITRAZEPAM und LORMETAZEPAM

Verdachtsschlüssel

Bevor nach Abschluß der Doppelblindstudie der Verteilungsschlüssel bekanntgegeben wurde, ordneten die Untersucher aufgrund der Einzel-Vigilosomnogramme jedem Versuch das ihrer Meinung nach vermutlich applizierte Pharmakon sowie dessen Dosis zu. Der anschließende Vergleich der vermuteten mit der tatsächlichen Medikation sollte aufzeigen, ob sich die beiden Pharmaka bereits aufgrund der Eindrücke der Beobachter unterscheiden lassen.

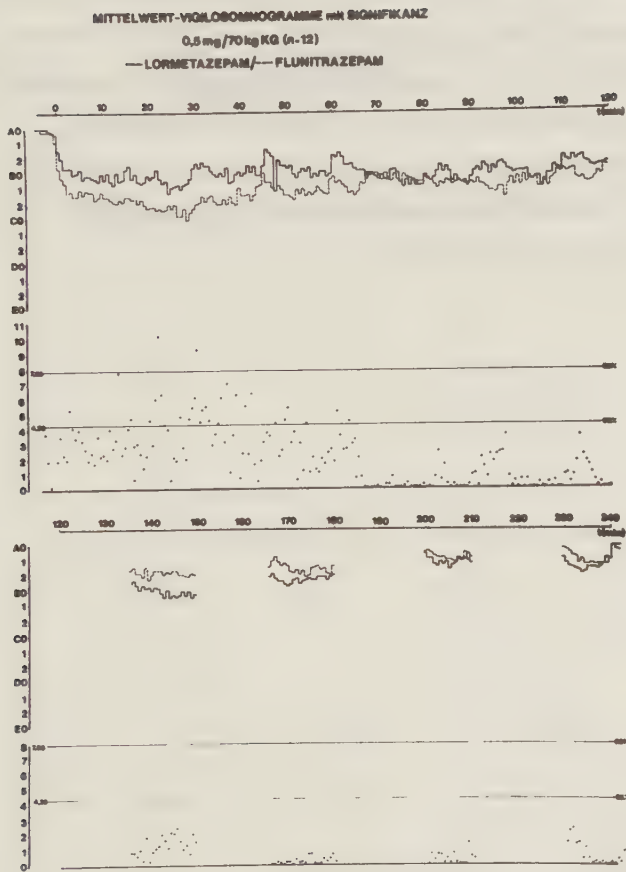
	<u>Pharmakon</u> <u>erkannt</u>	<u>Dosis</u> <u>erkannt</u>
	+ = ja	+ = ja
	- = nein	- = nein
1	+	+
2	+	-
3	+	+
4	+	+
5	+	-
6	+	-
7	+	-
8	-	-
9	+	+
10	+	+
11	+	-
12	+	+
13	+	+
14	+	-
15	-	-
16	+	-
17	+	-
18	+	-
19	-	+
20	+	-
21	+	+

22	+	-
23	+	+
24	+	+
25	+	+
26	-	+
27	+	-
28	+	+
29	+	+
30	+	-
31	+	+
32	+	+
33	+	-
34	+	-
35	+	-
36	+	+
	32 +	18 +
	4 -	18 -

Mittelwertvigilosomnogramme 0,5 mg /70 kg KG
Flunitrazepam und Lormetazepam mit Signifikanz (Abb. 19)

Der Verlauf der Kurven zeigt nach 0,5 mg Lormetazepam geringere Schläfrigkeitsneigung (B 0 - B 1) als nach Flunitrazepam (B 2 - C 0). Der Unterschied ist in der Zeitspanne von 0 bis 65 Minuten nach Injektion zeitweilig statistisch signifikant (95 % - Niveau, gegenüber dem 99 % - Niveau der Signifikanz praktisch keine Unterschiede statistisch nachweisbar). Von der 135. Minute an bis Versuchsende bewegt sich die Vigilanz nach Lormetazepam in geringem Maße tiefer als nach Flunitrazepam, die Unterschiede sind hierbei jedoch nicht signifikant.

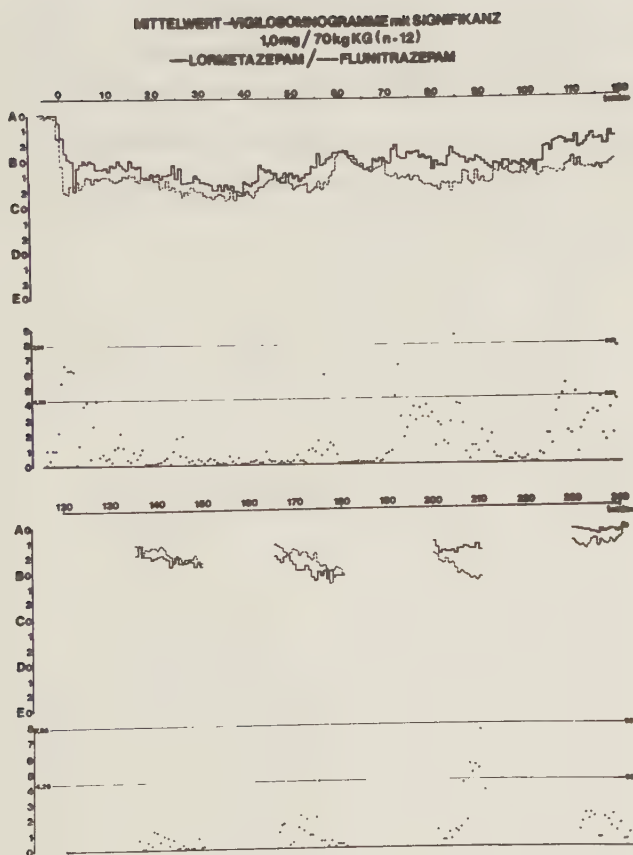
Abbildung 19



Mittelwertvigilosomnogramme 1, 0 mg / 70 kg KG
Flunitrazepam und Lormetazepam mit Signifikanz (Abb. 20)

Nach Lormetazepam geringere Indexwerte als nach Flunitrazepam, langsames Anfluten. Signifikanz der Unterschiede in den ersten 5 Minuten nach der Injektion, im späteren Verlauf ab der 55. Minute bis zur 205. Minute sporadisch signifikante Unterschiede (95 % - Niveau) . Die F - Werte zeigen bei 1,0 mg im Allgemeinen niedrigere Werte als bei 0,5 mg, die Wirkungsunterschiede sind also bei 1,0 mg zwischen beiden Substanzen geringer.

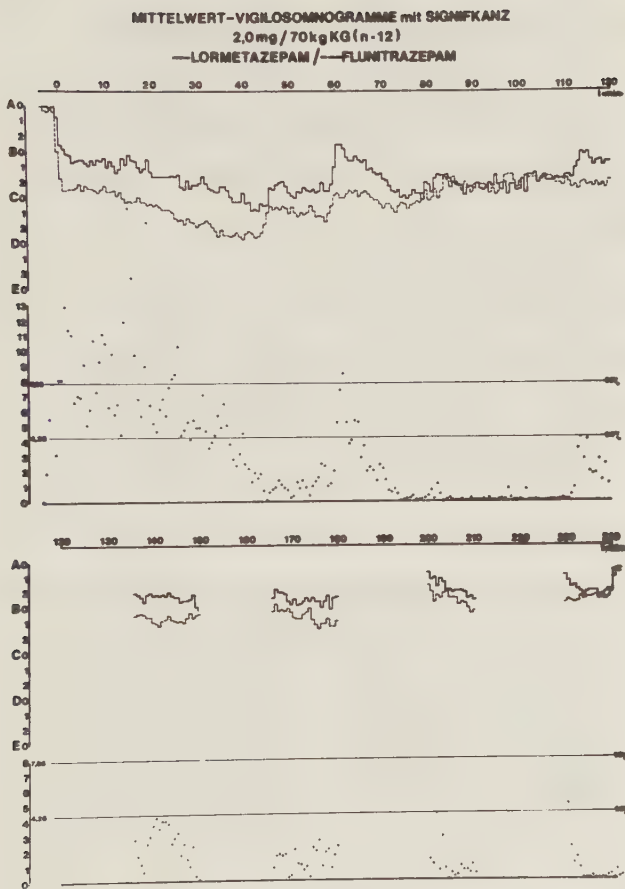
Abbildung 20



Mittelwertvigilosomnogramme 2,0 mg/ 70 kg KG
Flunitrazepam und Lormetazepam mit Signifikanz (Abb. 21)

Es bestehen deutliche Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen, wobei Lormetazepam geringere Schläfrigkeitseigung (B 2 - C 1) zeigt als Flunitrazepam (C 2 - D 0). Die Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen sind signifikant bis zur 40. Minute nach Injektion. Mehrere Stunden post injectionem bestehen zwar Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen, die aber keine statistische Signifikanz erreichen.

Abbildung 21



Vergleich der absoluten Werte der Graphoelemente

0,5 mg/ 70 kg KG

	Flunitrazepam	Lormetazepam
Υ	116, (100%)	123, (106%)
K	180 (100%)	138 (76%)
ϵ	791 (100%)	435 (55%)
ρ	38 (100%)	21 (56%)
λ	4 (100%)	56 (1514%)

1,0 mg/ 70 kg KG

	Flunitrazepam	Lormetazepam
Υ	93 (100%)	63 (67%)
K	191 (100%)	152 (80%)
ϵ	1091 (100%)	565 (52%)
ρ	48 (100%)	27 (56%)
λ	7 (100%)	2 (27%)

2,0 mg/ 70 kg KG

	Flunitrazepam	Lormetazepam
Υ	55 (100%)	82 (150%)
K	274 (100%)	171 (63%)
ϵ	1719 (100%)	591 (34%)
ρ	23 (100%)	15 (65%)
λ	14 (100%)	7 (49%)

V. DISKUSSION

Durch die Auswertung der EEG-Aufzeichnungen und die Berechnung sowie graphische Darstellung der Mittelwerte der Vigilosomnogramme, der Okulogramme und der Grapho-elemente konnte die Wirkung von Flunitrazepam in drei verschiedenen Dosen, intravenös verabreicht, aufgezeigt werden.

Flunitrazepam erwies sich hierbei als eine Substanz, die durch einen raschen Eintritt von leichten bis mittleren Schlafstadien charakterisiert ist. In der Initialphase nach der Injektion konnten die Schläfrigkeitsstadien mit steigender Dosierung auch schneller erreicht werden. Im weiteren Verlauf wurden die leichten bis mittleren Stadien beibehalten. Hierbei zeigten die Gruppen mit 0,5 mg und 1,0 mg keine wesentlichen Unterschiede, die 2,0 mg Dosis Flunitrazepam fiel durch stärkere und länger anhaltende Wirkung auf. Allgemein wurde beobachtet, daß bis zum Ende des Versuchs die mittlere Vigilanz nie zum Ausgangsverhalten (Wachzustand) zurückkehrte, auch bei der niedrigsten Dosis war die Schläfrigkeit bis zum Versuchsende bei 4 Stunden ausgeprägt.

Mit diesen Ergebnissen decken sich auch die Mittelwert-Okulogramme. Die raschen Augenbewegungen waren in allen Dosen stark reduziert, die motorische Aktivität war folglich unter Flunitrazepam-Gabe vermindert. Zeitweise konnte bei 2,0 mg ein völliges Fehlen der raschen Augenbewegungen festgestellt werden. Dies deckt sich nicht mit den Beobachtungen einer früheren Dissertation (31), bei der die raschen Augenbewegungen nie auf den Indexwert 0 gesunken waren.

Entsprechend den Schlafprofilen waren bei der 2,0 mg - Gruppe die raschen Augenbewegungen am deutlichsten vermindert, besonders in der zweiten Versuchshälfte waren die Unterschiede zu den niedrigeren Dosen groß.

Die Indexwerte der langsamen Augenbewegungen waren gegenüber den Ausgangswerten teilweise erhöht. Bis zum Stadium B 1 verhielten sich rasche und langsame Augenbewegungen reziprok, über B 1 hinaus waren sie gleichsinnig reduziert. Durch die Veränderung der Augenbewegungen kommt der entspannungsfördernde Effekt von Flunitrazepam zum Ausdruck.

Bei den Graphoelementen stellte sich das für Benzodiazepin-Derivate typische Bild ein, wobei vor allem die Sigma-Spindeln hohe Absolutwerte zeigten. Mit steigender Dosis wurden höhere Sigma-Werte gezählt, auch die Differenz zwischen Sigma-Spindeln und K-Komplexen wurde dosisabhängig größer. In dieser starken Aktivierung der raschen Tätigkeit zeigt sich wiederum die große Schlafneigung nach Flunitrazepam bestätigt.

Im Vergleich mit Lormetazepam zeigte Flunitrazepam stets den schnelleren Wirkungseintritt mit einem starken initialen Abfall der Vigilanz. Der mittlere Schlaftiefenverlauf ergab bei 1,0 mg kaum Unterschiede zwischen den Substanzen, hingegen war nach 2,0 mg Flunitrazepam in den ersten 30 Minuten nach Injektion eine auf dem 99 % - Niveau signifikant größere Schlafneigung feststellbar. Auch bei der 0,5 mg Dosisgruppe war in den ersten 60 Minuten zeitweise Signifikanz, allerdings nur mit 95 %, vorhanden.

Mit Fortschreiten der Zeit zeigten die Schlafprofile angleichendes Verhalten, und so konnten im weiteren Verlauf jeweils nur einige kurze Augenblicke mit signifikanten Unterschieden beobachtet werden.

Ein weiterer Grund für fehlende Signifikanz lag darin, daß bei beiden Pharmaka relativ große individuelle Unterschiede in der Wirkung auftraten. Dies schlug sich in der hohen Standardabweichung nieder, welche ihrerseits die Signifikanzberechnung beeinflusste.

Auffallend war, daß besonders zu Zeiten von Blutentnahmen, in der 45. und 60. Minute, bei allen Dosisgruppen sowohl bei Flunitrazepam als auch bei Lormetazepam ein kurzer, abrupter Anstieg der Vigilanz zu verzeichnen war. Dieser Abfall der Schlaftiefe war bei Lormetazepam stets deutlicher ausgeprägt als bei Flunitrazepam. Dies könnte ein Hinweis sein, daß nach Lormetazepam eine leichtere Erweckbarkeit besteht.

Mit den Vigilosomnogrammen deckte sich, daß die raschen und langsamen Augenbewegungen bei Flunitrazepam stärker reduziert waren als bei der anderen Substanz. Dies deutet auf eine geringere motorische Aktivität sowie eine stärkere Entspannungsförderung nach Flunitrazepam hin.

Die Absolutwerte der Graphoelemente waren im Vergleich zu Lormetazepam in allen Epochen größer, sie drücken somit entsprechend den Vigilosomnogrammen eine stärkere Schlafneigung aus. Dies kam vor allem in den

wesentlich höheren Absolutwerten für die Sigma-Spindeln, die von Flunitrazepam stärker aktiviert wurden, zur Geltung. Mit ansteigender Dosis wurde dieser Unterschied ausgeprägter und spricht somit für eine mit der Dosis zunehmende stärkere Schlafneigung nach Flunitrazepam.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Wir haben bei insgesamt 36 gesunden Versuchspersonen nach intravenöser Gabe von Flunitrazepam über 4 Stunden elektroenzephalographische Untersuchungen durchgeführt.

Jeweils 12 Probanden erhielten

- a) 0,5 mg /70 kg Körpergewicht
- b) 1,0 mg /70 kg Körpergewicht
- c) 2,0 mg /70 kg Körpergewicht verabreicht.

Die Versuche waren als Doppelblindstudie gegenüber gleichen Dosen von Lormetazepam ausgelegt.

Ergebnisse

Alle Dosen zeigten eine rasch eintretende Schläfrigkeit, anschließend leichte bis mittlere Schlafstadien, die bis zum Ende des Versuchs anhielten oder bei den niedrigeren Dosen Übergänge zu Schläfrigkeit aufwiesen. Mit steigenden Dosen war der Wirkungseintritt schneller und die Schlafneigung stärker. Allerdings waren die Standardabweichungen zwischen den einzelnen Versuchspersonen sehr groß.

Die Indexwerte der raschen Augenbewegungen waren deutlich reduziert, die der langsamen Augenbewegungen teils reziprok, teils gleichsinnig beeinflusst.

Graphoelemente des Schlafes wurden in hoher Zahl festgestellt. vor allem war die rasche Aktivität in Form von Sigma-Spindeln auffällig hoch.

Im Vergleich zu Lormetazepam vollzog sich der Schlaf-
eintritt nach Flunitrazepam schneller. Die Schlafprofile
zeigten fast nur in der ersten Stunde signifikante Unter-
schiede (tiefere Vigilanz von Flunitrazepam), vor allem
bei 2,0 mg, geringer bei 0,5 mg und nicht bei 1,0 mg
feststellbar.

Deutlich höhere Werte für Sigma - Spindeln bei Flunitrazepam.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Bernis R. und Stenier P.: I. Congreso Internacional de la asociacion de médicos ex-residentes y residentes de anesthesia, Mexico 1974.
2. Cavalli, L., Sforza: Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik, Fischer, Stuttgart 1972.
3. De Castro: L'utilisation en anesthésiologie du RO 5 - 4200. Premières observations cliniques. Ars med. 27, 1233 - 1268 (1972).
4. Dement, W., Kleitmann, N.: Cyclic variation in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 9, (1957), 673 - 690.
5. Doenicke, A., Kugler, J., Spann, W., Liebhard, E., Kleinert, H.: Hirnfunktion und psychodiagnostische Untersuchungen nach intravenösen Kurznarkosen und Alkoholbelastungen. Der Anaesthesist 11, (1966), 15, 349 - 355.
6. Doenicke, A., Kugler, J., Laub, M.: Evaluation of recovery and "street fitness" by psychodiagnostic tests and EEG. Canad. Anaesth. Soc. J. 14, (1967), 567.
7. Doenicke, A., Fleischhauer et al.: Arterielle Blutgasanalysen nach drei iv. applizierbaren Hypnotika Etomidate, Thiopental, RO 5 - 4200 (Flunitrazepam)
8. Gestin, Y.: Introduction d'une nouvelle benzo-diazepine en anesthésiologie, le RO 5 - 4200. Ann. Anesth. franç., 13, 541 - 547 (1972)
9. Gibbs, F.A., Weis, K.H.: Atlas of Electroencephalography Vol. 3 (1964) Addison - Wesley

10. Haefely, W., Cumin, R., Kulcsár, A., Polc, P., Schaffner, R.: Symposium "Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam)". Zusammenfassung der Vorträge, 13. Juni 1975
11. Holzapfel, R.: Inaugural-Dissertation. Der Verlauf verschiedener Kombinationsnarkosen bei gesunden Versuchspersonen. München 1974.
12. Jovanovic, U.J. : Der normale, abnorme und pathologische Schlaf. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 71, Kongreß 1965 München.
13. Kleitman, N. : Sleep and wakefulness. Chicago - London : University of Chicago-Press (1963).
14. Kugler, J.: Elektroencephalographie in Klinik und Praxis, eine Einführung, 2. Aufl. Stuttgart, Thieme-Verlag 1966.
15. Kugler, J., Doenicke, A.: Amplitudes and evoked responses in the EEG in humans during sleep and anaesthesia. Progr. in Brain Res. Vol. 18, Sleep Mechanismus, Amsterdam: Elsevier (1969).
16. Kugler, J., Doenicke, A., Laub, M. : EEG und motorische Aktivität unter der Narkose. Anaesthesiologiae internationale, V. Sympos. Proceedings, Dresden 38 (1972).
17. Kugler, J.: K - Komplexe, Leserforum Z. EEG - EMG, 1, 34, (1973).
18. Kugler, J., Laub, M.: Lambdoid - Wellen (Rho-Wellen) im Schlaf. Aus: The nature of sleep, Fischer (1973).
19. Kugler, J., Laub, M.: Lambda waves during sleep, EEG Clin. Neurophysiol. 30, 168 (1971).
20. Kugler, J.: Die Bestimmung der Schlafstadien mittels EEG- ihre Einsatzmöglichkeiten und ihr Nutzen. Med. Monatsspiegel Merck 6, 141 (1973).

21. Kugler, J., Johannes, K.-J., Laub, M., Tuluweit, K.; Elektroenzephalographische Vigilanzbestimmungen nach Gabe von Amitriptylin-N-oxid. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 28 (1), 3, 475 - 479 (1978).
22. Kurka, P.: Die Technik der kombinierten Rohypnol-Stickoxydul-Narkose. Vortrag 4^e Congrès européen d'anesthésiologie, Madrid 1974.
23. Loomis, A.L., Harvey, E.N., Hobart, G.A.: Distribution of disturbance patterns in the human electroencephalogram with special reference to sleep. *J. Neurophysiol.* 1, 413 (1938).
24. Loomis, A.L., Harvey, E.N., Hobart, G.A.: Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 81, 597 (1935).
25. Marti, W.K., Gumpenberger, H., Lucas, M., Vega, J.F.: Evaluation of RO 5 - 4200 as principal narcotic agent in 1.017 anaesthesias for major surgery. Vortrag 4^e Congrès européen d'anesthésiologie, Madrid 1974.
26. Rechtschaffen, A. et al. : A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service, US Government, Printing office, Washington, D.C. 1968
27. Roth, B. : Narkolepsie und Hypersomnie vom Standpunkt der Physiologie des Schlafes. V.E.B. Verlag Volk und Gesundheit. Berlin 1962.
28. Schenk, G.K.: Beiträge zum Symposium: "Die Quantifizierung des Elektroenzephalogramms". Arbeitsgemeinschaft für Methodik in der Elektroenzephalographie, 1973 in Jongny sur Vevey/Schweiz.
29. Schmidt, R.F.: Neurophysiologie, Springer Verlag 228, (1971).
30. Schwander, D., Sirvys, A., Marco, R., Bart, A.: Employ du RO 5 - 4200 chez les patients à risque élevé, Vortrag 4^e congrès européen d'anesthésiologie, Madrid, 1974.

31. Schweller, G., Doenicke, A., Kugler, J.:
Inauguraldissertation: Gehirnfunktion nach drei
iv. Hypnotika: Thiopental, Etomidate, RO 5 - 4200.
München 1975.
32. Ungerer, M.J., Erasmus, F.R.: Evaluation of a
new benzodiazepine, Flunitrazepam (RO - 5 - 4200)
as an anaesthetic induction agent. Pres. at the
Anaesthesia Congress, Sept. 13 (1972), Johannes-
burg.
33. Wendt, G.: Flunitrazepam im menschlichen Körper.
Zusammenfassung des Vortrags, Symposium für
bisherige Erfahrungen mit Flunitrazepam, 1975.

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke und Herrn Prof.

Dr. J. Kugler danke ich für die Überlassung

des Themas und ihre freundliche Unterstützung.

Ebenso gilt mein Dank Frau M. Laub für ihre

gütige Hilfe bei der Auswertung der EEG - Befunde.

Ferner bedanke ich mich bei Herrn Dr. H. Suttman

und Dr. E. Göb, sowie bei allen Doktoranden

dieser Studie für die gute Zusammenarbeit.

Lebenslauf

Am 12. Dezember 1954 wurde ich als zweites Kind des
Diplom-Kaufmanns Hugo Speth und seiner Ehefrau
Margarete, geb. Frank in München geboren. Dort besuchte
ich von 1961 bis 1965 die Volksschule und von 1965 bis 1974
das neusprachliche Luitpold - Gymnasium, wo ich im
Mai 1974 das Abitur absolvierte. Im Wintersemester 1974/75
begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in
München das Studium der Medizin, wo ich im August 1976
die ärztliche Vorprüfung und im August 1977 den ersten
Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand.
Ich hoffe, im Herbst 1980 mein medizinisches Studium mit
dem dritten Abschnitt des ärztlichen Staatsexamens beenden
zu können.

